

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2002-521434

(P2002-521434A)

(43) 公表日 平成14年7月16日 (2002.7.16)

(51) Int.Cl. <sup>3</sup>	識別記号	P I	特許庁* (参考)
A 6 1 K	31/05	A 6 1 K	31/05
	9/08		9/08
	31/14		31/14
	31/167		31/167
	31/4741		31/4741
審査請求 有 予備審査請求 有 (全 10 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2000-561997(P2000-561997)  
 (86) (22) 出願日 平成11年7月30日 (1999.7.30)  
 (85) 翻訳文提出日 平成13年1月30日 (2001.1.30)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US 99/17433  
 (87) 国際公開番号 WO 00/06142  
 (87) 国際公開日 平成12年2月10日 (2000.2.10)  
 (31) 優先権主張番号 09/127, 082  
 (32) 優先日 平成10年7月31日 (1998.7.31)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (81) 指定国 EP (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), AU, CA, JP, MX, NZ

(71) 出願人 ベタリナリー リサーチ アソシエイツ,  
 インコーポレイテッド  
 アメリカ合衆国 ニューヨーク 11960,  
 ヤブハンク, オールド ドック ロード 20  
 (72) 発明者 コマー, ジーン  
 アメリカ合衆国 コロラド 80524, フォート コリンズ, ウェスト カウンティ  
 ロード 54ジ 2817  
 (74) 代理人 弁理士 山本 秀策

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 注射可能なプロボフォール処方物

(57) 【要約】

本発明は、N-メチルピロリドンまたは2-ピロリドン  
 を溶媒として使用する、注射可能なプロボフォールの処  
 方物を提供する。本発明の処方物は、プロボフォールが  
 その時点で使用されている場合に、全ての医学的および  
 獣医学的適応（症）として、有用である。さらに、プロ  
 ボフォールと適切なトキシンの組み合わせは、即効性  
 の甚だ深い獣医学用安楽死注射可能組成物において有用  
 である。N-メチルピロリドン-プロピレングリコール  
 処方物は、本質的に静脈性であり、これによって、現在  
 利用可能な処方物に関連する問題の1つを排除する。

(2)

特表2002-521434

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 プロポフォールおよびN-メチルピロリドン、または2-ピロリドン、あるいはこれらの混合物を含有する、注射可能な麻酔処方物。

【請求項2】 前記プロポフォールの含有量が1% w/v ~ 20% w/vである、請求項1に記載の処方物。

【請求項3】 非毒性ポリヒドロキシアアルコールをさらに含有する、請求項1に記載の処方物。

【請求項4】 前記ポリヒドロキシアアルコールがプロピレングリコールである、請求項3に記載の処方物。

【請求項5】 90% (v/v) までのプロピレングリコールを含有する、請求項4に記載の処方物。

【請求項6】 前記ポリヒドロキシアアルコールがポリエチレングリコールである、請求項3に記載の処方物。

【請求項7】 水をさらに含有する、請求項3に記載の処方物。

【請求項8】 以下の組成：プロポフォール10mg/ml：N-メチルピロリドン30% (w/v)、プロピレングリコール40% w/vおよび適量の水、を有する、請求項7に記載の処方物。

【請求項9】 以下の組成：プロポフォール20mg/ml：N-メチルピロリドン30% (w/v)；プロピレングリコール40% (w/v) および適量の水、を有する、請求項7に記載の処方物。

【請求項10】 プロポフォール、骨格筋弛緩剤、およびN-メチルピロリドンまたは2-ピロリドンあるいはこれらの混合物を含有する、獣医学的安楽死のための処方物。

【請求項11】 前記プロポフォールの含有量が1% w/v から20% w/vである、請求項10に記載の処方物。

【請求項12】 非毒性のポリヒドロキシアアルコールをさらに含有する、請求項10に記載の処方物。

【請求項13】 前記ポリヒドロキシアアルコールがプロピレングリコールである、請求項12に記載の処方物。

(3)

特表2002-521434

【請求項14】 90% (v/v) までのプロピレングリコールを含有する、請求項13に記載の処方物。

【請求項15】 前記ポリヒドロキシアールコールがポリエチレングリコールである、請求項12に記載の処方物。

【請求項16】 水をさらに含有する、請求項12に記載の処方物。

【請求項17】 前記骨格筋弛緩剤が、スクシニル、塩化コリン、ガラミン、ミラクリウム (miracurium)、アトラクリウム、シスアトラクリウム (cisatracurium)、ベクロニウム、ロクロニウム (rocuronium)、バンクロニウム、メトクリン、ツボクラリン、ドキシクリウム (doxycurium)、ピベクロニウム、およびこれらの適切な塩からなる群から選択される、請求項10に記載の処方物。

【請求項18】 以下の組成：プロポフォール10mg/ml；塩化スクシニルコリン20mg/ml；リドカインHCl 20mg/ml、N-メチルピロリドン30% (w/v)；プロピレングリコール40% (w/v)；ベンジルアルコール1.5% v/v；および適量の水、を有する、請求項16に記載の処方物。

【請求項19】 以下の組成：プロポフォール10mg/ml；臭化バンクロニウム2mg/ml；リドカイン20mg/ml；N-メチルピロリドン40% (w/v)；プロピレングリコール30% (w/v)；ベンジルアルコール2% v/v；および適量の水、を有する、請求項16に記載の処方物。

(4)

特表2002-521434

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

プロポフォールは、持続性の短い即効性の麻酔薬であり、Diprivanの商品名でStuart Pharmaceuticalsによりヒト用麻酔薬として市販されており、そしてRapinovetの商品名でSchering-Plough Animal Health Corporationにより、およびPropofloの商品名でAbbott Laboratoriesによりイヌにおける麻酔薬として市販されている。

## 【0002】

プロポフォールは、水に難溶性である。初期のヒト用製品は、Cremophor ELとして公知の界面活性剤中で可溶化された。この界面活性剤に対するアレルギー反応の例が多数存在し、この製品の再処方が必要であった。現在は、3つ全てのプロポフォール製品は、大豆油、レシチンおよび他の副成分の、濁ったエマルジョンとして、市販されている。

## 【0003】

現在入手可能な製品は、抗菌性保存剤を含有せず、その栄養ベース(nutrient base)のため、この製品は、開封後の微生物汚染を特に受けやすくなっている。プロポフォールにより麻酔された患者における感染に関する主要な問題が、報告されている。Stuart Pharmaceuticalsは、Diprivanにより麻酔された患者における熱および感染の術後発生数を述べた「医師宛(Dear Doctor)」の手紙を、麻酔科医宛に1990年に送付した。さらなる問題には、プロポフォール懸濁液のパッケージングのための無菌ガラスアンプルの使用により遭遇した。時折、アンプルを割って開けた後にガラス粒子が懸濁液を汚染し、その懸濁液を注射前に濾過するという不都合な必要性をもたらす。

## 【0004】

プロポフォールとは、2, 6-ジイソプロピルフェノールである。これは、極度に即効性の、持続時間の短い麻酔薬であり、静脈内に投与される。その医学的および獣医学的使用は、主として迅速な麻酔(しばしば発症がより遅い麻酔と組

(5)

特表2002-521434

み合わせられる)のため、および持続時間の短い手順のためである。水への最大の溶解度は、22.5℃において $1.0 \pm 0.02 \mu\text{M}$ であると報告されている: Tonner, P. H. ら (1992) *Anesthesiology* 77: 926~931。現在、多年にわたり公知であったその不利益にもかかわらず、プロポフォールの大豆油懸濁液のみが市場で入手可能である。

## 【0005】

N-メチルピロリドンおよび2-ピロリドンは、注射可能な医薬の処方において、広くは使用されていなかった。米国特許第4,772,460号は、オキシテトラサイクリンの非経口投与のための、N-メチルピロリドンの使用を開示する。米国特許第5,707,996号は、トリメトプリムおよびスルファジアジンの可溶化を記載する。抗生物質フロルフェニコールが、ウシへの筋内注射のための、N-メチルピロリドン、プロピレングリコールおよびポリエチレングリコール中の注射可能処方物として、市販されている。

## 【0006】

## (発明の要旨)

本発明は、N-メチルピロリドンまたは2-ピロリドンを溶媒として使用する、プロポフォールの注射可能な処方物を提供する。本発明の処方物は、処方の分野の当業者に理解されるように、そして処方物の活性成分に適切に、他の薬理学的試剤、希釈剤、共溶媒、膨張剤 (expander)、分散剤、界面活性剤などを含む他の成分を含有し得る。本発明の処方物は、プロポフォールが現在使用されている場合の、全ての医学的および獣医学的適応 (症) において有用である。さらに、プロポフォールと適切なトキシンの組み合わせは、即効性の慈悲深い獣医学的安楽死注射可能組成物として有用である。N-メチルピロリドン-プロピレングリコール処方物は、本質的に静菌性であり、従って現在入手可能な処方物に関する問題の1つを排除する。

## 【0007】

## (発明の詳細な説明)

プロポフォールの、N-メチルピロリドンおよび他の生理学的に受容可能な共溶媒 (例えば、プロピレングリコールおよび水) への可溶化は、プロポフォール

(6)

特表2002-521434

注射可能製品の、製造、使用、薬学的エレガンスおよび安定性に、大きな利点を提供する。N-メチルピロリドン-プロポフォル製品が無色透明であるのみでなく、この処方物は、微生物成長のための栄養ベースを提供しない。実際に、N-メチルピロリドン-プロピレングリコール混合物は、静菌性である。

## 【0008】

プロポフォル処方物は、室温での少なくとも32箇月の保存にわたって、完全に安定であることがわかった。

## 【0009】

本発明は、プロポフォルの麻酔注射可能物のために優れているのみでなく、獣医学的安楽死注射可能組成物の製造のためにもまた優れている。1993 A VMA Panel on Euthanasiaは、ペントバルビタールのようなバルビツレート、小動物の安楽死のための使用を推奨した。バルビツレートは、DEAにより調節される、麻酔制御された薬物である。かなりの言類事務が関与し、ならびに多くの記録取りおよびセキュリティ（鍵付きの金庫など）が要求される。プロポフォルは、麻酔の迅速な開始を提供し、その結果、安楽死させられる動物は、最小の不快を経験する。なぜなら、安楽死用トキシンの致死効果が確立されるためである。この組み合わせは、以前に認可された処方物（例えば、T-61であり、これは、いくつかの例においては、呼吸低下が起こっているときでさえ、意識のある時期（period of consciousness）を生ずることが示されている）よりさらに慈悲深い。安楽死の目的のための好ましい組成物は、プロポフォルおよびクラレ様薬剤を含有する。

## 【0010】

N-メチルピロリドン、2-ピロリドン、またはこれらの混合物中の、プロポフォルの処方物は、1%（w/v）～20%（w/v）のプロポフォルを含有し得る。治療用量は当該分野において周知であり、通常は、10～20mgプロポフォル/mlで送達される。より濃厚な処方物を提供する能力には、いくつかの利点がある。麻酔薬が、より少量で送達され得る。他の処方成分による任意の副作用が、最小化され得る。所望ならば、より多量の麻酔薬が、単回用量で送達され得る。

(7)

特表2002-521434

## 【0011】

本発明の処方物は、単に、N-メチルピロリドン、2-ピロリドン、またはこれらの混合物に溶解したプロポフォルであり得る。他の処方物は、プロピレングリコールまたは他の非毒性ポリヒドロキシアアルコール（例えば、ポリエチレングリコールが挙げられる）を含有し得る。このような処方物は、90%（v/v）までのプロピレングリコールまたは他の非毒性ポリヒドロキシアアルコールを、希釈剤として含有し得る。N-メチルピロリドン、2-ピロリドンまたはこれらの混合物は、5%（w/v）程度の少量の含量を構成し得る。本発明の処方物は、50%（v/v）までの適量（quantum sufficit）（q. s.）の水を含有し得る。

## 【0012】

好ましい安楽死用処方物は、プロポフォルを、筋肉の収縮を阻害し得る骨格筋弛緩剤との組合せで含有する。適切な筋弛緩剤には、スクシニルコリンクロリド、ガラミンおよびクラーレ様薬剤が挙げられ、例えば、ミバクリウム（mivacurium）、アトラクリウム、シスアトラクリウム（cisatracurium）、ベクロニウム、ロクロニウム（rocuronium）、パンクロニウム、メトクリン、ツボクラリン、ドキシクリウム（doxycurium）、ピベクロニウム、およびこれらの適切な塩、ならびに神経筋接合部で作用する、筋肉収縮の他のインヒビターである。

## 【0013】

任意成分には、リドカインなどの、当該分野において周知の種類の局所麻酔薬、およびベンジルアルコールなどの、当該分野において周知の種類の保存剤が挙げられる。適切な処方物の例は、以下の通りである。

## 【0014】

（実施例1： 麻酔処方物#1）

プロポフォル	10 mg/ml
N-メチルピロリドン	30% w/v
プロピレングリコール	40% w/v
注射用の水、q s	約31% v/v。

(8)

特表2002-521434

## 【0015】

(実施例2： 麻酔処方物#2)

プロポフォール	20mg/ml
N-メチルピロリドン	30% w/v
プロピレングリコール	40% w/v
注射用の水、qs	約30% v/v。

## 【0016】

(実施例3： 安楽死処方物#1)

プロポフォール	10mg/ml
塩化スクシニルコリン	20mg/ml
リドカインHCl	20mg/ml
N-メチルピロリドン	30% w/v
プロピレングリコール	40% w/v
ベンジルアルコール	1.5% v/v
精製水	qs。

## 【0017】

(実施例4： 安楽死処方物#2)

プロポフォール	10mg/ml
臭化バンクロニウム	2mg/ml
リドカイン	20mg/ml
N-メチルピロリドン	40% w/v
プロピレングリコール	30% w/v
ベンジルアルコール	2% v/v
精製水	qs。



(9)

特表2002-521434

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US99/17433
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(6) A61K 31/00 US CL 514/731 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/731 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5,446,070 A (MANTELLE) 29 AUGUST 1995(29/8/95).	1-19
A	US 5,496,537 A (HENRY) 05 March 1996(5/3/96).	1-19
A	US 5,707, 996 A (PARRINELLO) 13 January 1998(13/1/98).	1-19
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:	*1* New documents published after the international filing date or priority date and not in compliance with the provisions of the Paris Convention for the protection of industrial property. *2* Documents of particular relevance: the claimed invention appears to be novel and/or inventive in view of the documents cited alone. *3* Documents of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered in view of the state of the art at the time of the filing of the international application. *4* Documents of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered in view of the state of the art at the time of the filing of the international application. *5* Documents of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered in view of the state of the art at the time of the filing of the international application. *6* Documents of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered in view of the state of the art at the time of the filing of the international application.	
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
05 OCTOBER 1999	06 DEC. 1999	
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230	Authorized officer RAYMOND J. HENLEY III Telephone No. (703) 306-1735	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)\*

(10)

特表2002-521434

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	識別記号	F I	ターム(参考)
A 6 1 K	31/58	A 6 1 K	31/58
	45/00		45/00
	47/10		47/10
	47/22		47/22
	47/34		47/34
A 6 1 P	21/02	A 6 1 P	21/02
	23/00		23/00
	1 7 1		1 7 1
43/00	1 7 1	43/00	1 7 1
Fターム(参考) 4C076 AA12 BB11 BB13 CC01 DD21A			
DD38 DD60 EE23 FF39			
4C084 AA19 MA02 MA17 NA03 NA14			
ZA04 ZA23 ZC61 ZC75			
4C086 AA01 CB22 DA12 MA02 MA03			
MA05 MA17 NA03 NA14 ZA04			
ZA23 ZC61 ZC75			
4C206 AA01 CA17 FA42 GA19 GA31			
MA02 MA03 MA05 MA37 NA03			
NA14 ZA04 ZA23 ZC61 ZC75			